

УДК 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

DOI 10.11603/2311-9624.2019.4.10880

©О. Я. Мокрик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

e-mail: zahn2008@ukr.net

## Оцінка ефективності антистресорного захисту хірургічних стоматологічних хворих із різним рівнем нейротизму

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:  
02.11.2019 р.

**Ключові слова:** нейротизм; психоемоційний стрес; адаптаційна реакція; больова чутливість; пупілоалгометрія; ГАМК; L-триптофан; даларгін.

### АНОТАЦІЯ

**Резюме.** Хірургічні втручання в щелепно-лицевій ділянці супроводжуються появою стресорних реакцій. Їх вираження значною мірою залежить від індивідуально-типологічних особливостей кожного хворого. Важливою умовою успішного проведення хірургічних втручань є забезпечення повноцінного антистресорного захисту хворих, що реалізується шляхом активізації природних стреслімітуючих систем організму (ГАМК-ергічної, серотонінергічної та опіатної систем).

**Мета дослідження** – дати об'єктивну оцінку ефективності застосованих медикаментозних схем антистресорного захисту в хірургічних стоматологічних хворих із різним рівнем нейротизму.

**Матеріали і методи.** Клінічні спостереження та лабораторні дослідження були проведені у 97 амбулаторних хірургічних стоматологічних хворих, які готувались до планових операційних втручань. Типи темпераменту та рівень нейротизму в пацієнтів виявляли шляхом їх тестування за методикою Г. Айзенка. Прояви психологічного стресу (емоційні, соматичні, поведінкові), що виникали у пацієнтів за останній тиждень перед операційними втручаннями, виявляли за шкалою PSM-25. Рівень тривоги та депресивні прояви у хворих перед проведенням операційних втручань визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Для оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих перед початком антистресорної терапії та після її завершення визначали індекс Кердо, адаптаційний потенціал серцево-судинної системи в умовах стресу визначали за індексом функціональних змін (ІФЗ) за методикою Р. М. Баєвського. Реактивність вегетативної нервової системи у відповідь на дію больового чинника оцінювали за допомогою пупілоалгометрії на тлі «турнікетної» проби за методикою, яку ми розробили. Рівень кортизолу в змішаній слині визначали перед початком антистресорної терапії та після її завершення. Цей біохімічний маркер досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стюдента методів варіаційної статистики (за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8). З метою виявлення вірогідності та сили кореляційних зв'язків визначали  $\chi^2$ -коефіцієнт кореляції Пірсона.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У пацієнтів із помірними та високими рівнями нейротизму за шкалою PSM-25 діагностовано прояви психологічного стресу різного ступеня вираження. В групі порівняння у хворих із помірним рівнем нейротизму (30 осіб) при застосуванні «Гамалате В<sub>с</sub>» досягти перед початком операційних втручань необхідного клінічного ефекту: низької тривожності, збалансованості компонентів вегетативної нервової системи, задовільної адаптації до стресу серцево-судинної системи

та незначного зростання ( $p > 0,05$ ) вмісту кортизолу в слині, вдалось у 86,7 % випадків, а при високому рівні нейротизму – в 58,8 % випадків. В основній клінічній групі після застосування курсу терапії L-триптофаном та даларгіном у хворих із помірним рівнем нейротизму (32 осіб) перед початком операційних втручань досягнуто необхідного рівня антистресорного захисту у 100 % випадків,  $\chi^2 - 4,561$  ( $p = 0,033$ ), а серед хворих із високим рівнем нейротизму (18 осіб) – у 83,3 % випадків, 2,574 ( $p = 0,109$ ). В цих хворих на тлі активізації стреслімітуючих систем (серотонінергічної та опіатної) також статистично вірогідно зростала резистентність до дії ноцицептивного чинника, що підтверджувалось результатами пупілоалгометрії.

**Висновки.** У стоматологічних хворих перед операційними втручаннями виявляються прояви психологічного стресу різного ступеня вираження, що залежить від їх рівня нейротизму. В осіб із підвищеним рівнем нейротизму на тлі хронічного психоемоційного стресу виникає функціональний дисбаланс вегетативної нервової системи із зростанням активності її симпатичного відділу. При застосуванні для антистресорного захисту фармакологічних препаратів, які впливають на ГАМК-ергічну систему, вдається досягти очікуваного лікувального ефекту в більшості хворих із помірним рівнем нейротизму та у 58,8 % випадків в осіб із високим рівнем нейротизму. При поєднаному застосуванні L-триптофану та даларгіну досягається антистресорний захист у 100 % хворих із помірним та у 83,3 % із високим рівнями нейротизму.

**Вступ.** Хірургічні втручання в щелепно-лицевій ділянці у більшості хворих супроводжуються появою стресорних реакцій [1–7]. Серед чинників, що визначають їх розвиток, виділяють психоемоційне напруження (страх, боязнь, реактивну тривожність), ушкодження тканин під час операції, інтра- та післяопераційний больовий синдром, функціональні порушення та інші чинники [8–10]. Вираження стресорних реакцій у хворих значною мірою залежить від їх індивідуально-типологічних особливостей. Фундаментальною психологічною рисою характеру особистості є нейротизм. Індивідууми, які мають низький рівень нейротизму, є емоційно стабільними, стресостійкими [11]. Нейротики гірше справляються зі стресом. Вони є схильні до соціальних фобій, депресивних розладів, хронічного стресу [12]. Виявлено, що рівень нейротизму в пацієнтів прямо корелює із їх підвищеною чутливістю до болю [13–16] та проявами особистісної та реактивної тривожностей [17]. Індивідууми із високим рівнем особистісної тривожності, яка є дезадаптующим фактором, в стресових умовах схильні до соматичних розладів, перш за все порушень функції серцево-судинної системи [18, 19]. Психоемоційні реакції пацієнтів під час операційних втручань є неоднорідні, що визначається

характерологічними особливостями людини, й тому для їх корекції необхідний індивідуальний підхід [20]. Важливою умовою успішного проведення хірургічних втручань є забезпечення повноцінного антистресорного захисту хворих, що реалізується шляхом активізації природних стреслімітуючих систем організму (ГАМК-ергічної, серотонінергічної та опіатної систем) [21–23]. На даний час залишається ще не до кінця вирішеною проблема вибору оптимальної схеми медикаментозної профілактики та лікування стресорних розладів у хворих залежно від їх індивідуально-психологічних особливостей, інтенсивності та тривалості впливу на них стресогенних чинників. Оскільки пацієнти із підвищеним рівнем нейротизму мають низький адаптаційний потенціал до стресів та проявляють недостатню резистентність організму в умовах хірургічної агресії, тому вимагають відповідної підготовки до операційних втручань.

**Метою дослідження** було дати об'єктивну оцінку ефективності застосованих медикаментозних схем антистресорного захисту хірургічних стоматологічних хворих із різним рівнем нейротизму.

**Матеріали і методи.** Клінічні спостереження та лабораторні дослідження були про-

ведені у 97 амбулаторних хірургічних стоматологічних хворих, яким були заплановані хірургічні втручання: атипові видалення ретенгованих третіх молярів, цистектомії одонтогенних кіст, резекції верхівок коренів зубів, клаптеві операції на тканинах пародонта, видалення доброякісних новоутворень (фібром, ліпом, атером) м'яких тканин обличчя.

Наукові спостереження у хворих проводились в два етапи: під час їх первинного відвідування та в день запланованих хірургічних втручань, через годину після премедикації. Типи темпераменту та рівень нейротизму в пацієнтів виявляли шляхом їх тестування за методикою Г. Айзенка [24], де: 0–7 балів – низький рівень нейротизму, 8–11 – помірний нейротизм, 12–18 – високий рівень нейротизму, 19–24 – вкрай виражений нейротизм. Прояви психологічного стресу (емоційні, соматичні, поведінкові), що виникали у пацієнтів упродовж останнього місяця перед операційними втручаннями, виявляли за шкалою PSM-25 Лемура–Тесье–Філіона [25]. Шкала містить твердження, які вказують на психоемоційні, соматовегетативні та поведінкові ознаки стресу. Цифри від 1 до 8 означають частоту переживань: 1 – «ніколи»; 2 – «вкрай рідко»; 3 – «дуже рідко»; 4 – «рідко»; 5 – «іноді»; 6 – «часто»; 7 – «дуже часто»; 8 – «постійно (щодня)». Оцінка вираження стресу наступна: менше 99 балів – низький рівень стресу; 100–125 балів – середній рівень стресу; більше 125 балів – високий рівень стресу. Рівень тривоги та депресивні прояви у хворих визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) [26], де: 0–7 балів – норма, 8–10 балів – субклінічно виражені симптоми, більше 11 балів – клінічно виражені симптоми. Для оцінки стану вегетативної нервової системи у хворих визначали вегетативний індекс Кердо за формулою:  $IK = (1 - d/P) \times 100$ , де: IK – індекс Кердо; d – показник діастолічного тиску; P – показник частоти пульсу. Позитивне число вказує на переважання симпатичного тону, а негативне (менше одиниці) – на перевагу парасимпатичного впливу вегетативної нервової системи [27]. Адаптаційний потенціал вегетативної нервової системи хворих визначали за індексом функціональних змін (ІФЗ) серцево-судинної системи за методикою Р. М. Баєвського, А. П. Берсенової [28]. Для його обчислення використовували дані про частоту пульсу (ЧП), артеріального тиску (АТс – систолічний, АТд – діастолічний), показники рос-

ту (Р), маси тіла (МТ) і віку (В):  $ІФЗ = 0,011ЧП + 0,014АТс + 0,008АТд + 0,014В + 0,009МТ - 0,009Р - 0,27$ . Отримані дані інтерпретуються наступним чином: задовільна адаптація (ІФЗ менше 2,59), напруження механізмів адаптації (ІФЗ від 2,6 до 3,09), незадовільна адаптація (ІФЗ від 3,1 до 3,49) і зрив адаптації (ІФЗ більше 3,5). Чим вище значення ІФЗ, тим вища прогностична ймовірність виникнення дезадаптації хворих в умовах хірургічного стресу. Частоту серцевих скорочень, систолічний і діастолічний артеріальний тиск крові вимірювали за допомогою напівавтоматичного тонометра «Dr. Frei TM» M-150S (Швейцарія) після виконання хворими ортостатичної проби. Як відомо, барорецептори є центральними елементами регуляції роботи серцево-судинної системи. Хронічний стрес призводить до фізіологічних та соматичних порушень, є фактором, що спричинює серцево-судинну дисфункцію та зміни у вегетативних механізмах, зокрема таких як барорефлексні реакції [29]. Больову перцепцію визначали шляхом вимірювання реакції зіниці ока у відповідь на дію больового чинника за методикою пупілоалгометрії, яку ми розробили [30]. Для моделювання больового подразнення була використана «турнікетна» проба в нашій модифікації: пневматичну манжетку накладали на плече пацієнта, тиск у манжетці підвищували та утримували на 50 % вище, ніж систолічний артеріальний тиск упродовж 1 хв. Під час проведення проби обстежуваний оцінював свої болісні відчуття за цифровою рейтинговою шкалою болю (NRS) – від 0 (відсутній біль) до 10 балів (нестерпний біль), водночас, проводили моніторинг ноцицептивної реакції оцифрованої зіниці ока. За допомогою цифрової відеокамери USB мікроскопа Sigeta CAM-07, фіксованої на голові пацієнта, збільшувалося у 20 разів зображення зіниці ока, яке відтворювалося на екрані ноутбука. За допомогою комп'ютерної програми, яку ми розробили, оцифровувались розміри зіниці та переводились у графічне зображення. Програма реєструвала наступні показники: оцифровану амплітуду діаметра зіниці ока перед та під час больової стимуляції, тривалість латентного періоду ноцицептивної реакції зіниці ока, тривалість розширення зіниці на тлі больової стимуляції.

Біохімічним маркером стрес-реакції стандартно слугує кортизол. Рівень його у змішаній слині прямо корелює з його рівнем в сироватці крові [31]. Забір ротової рідини є

неінвазивним методом, тому є прийнятним серед амбулаторних стоматологічних пацієнтів. Проводили забір змішаної слини для визначення кортизолу перед застосуванням фармакологічних препаратів та через 30 хв після премедикації хворих. Цей біохімічний маркер досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті StatFax 303 із використанням тест-набору Euroimmun (Німеччина).

Залежно від застосованих медикаментозних схем антистресорного захисту, пацієнтів поділили на дві клінічні групи. При формуванні основної групи та групи порівняння проводили направлений (стратифікаційний) відбір хворих, що мали підвищений рівень нейротизму. Під час премедикації усі хворі приймали сублінгвально транквілізатор «Гідазепам» – 0,05 г. Вибір цього препарату зумовлений його вираженою антитривожною дією. Він не пригнічує м'язового тону та свідомості хворих. Підтверджено ефективність гідазепаму при застосуванні під час премедикації амбулаторних стоматологічних хворих [32–34]. В основній групі, в яку входило 50 пацієнтів, на етапі підготовки до планових операційних втручань, упродовж 7 днів, призначали L-триптофан (міститься в препараті «Антистрес», Україна) – по 220 мг 2 рази на добу – зранку та ввечері. Ця амінокислота є біохімічним попередником нейромедіатора серотоніну [35], який бере участь в регуляції больових відчуттів [36] та психоемоційних реакцій, таких, як тривога, неспокій, агресивність, фобії. Впливає на патогенез депресивних станів та неврозів [37]. У фаховій літературі містяться дані про виражений антистресорний ефект L-триптофану, корегуючий вплив на больову перцепцію [36–40]. Крім того, для зменшення функціональної активності симпатичної нервової системи пацієнти упродовж 7 днів до операцій та за 30 хв до їх початку приймали ендоназально розчин даларгіну (синтетичний аналог лейцин-енкефаліну) – 1 мг сухої речовини, розчиненої в 0,5 мл 0,9 % хлориду натрію. Під його впливом гальмується вивільнення норадреналіну в центральних і периферичних синапсах симпатичної нервової системи [23]. Цей препарат також впливає на інші стреслімітуючі механізми ЦНС [41, 42].

У групі порівняння 47 пацієнтам для лікування психоемоційного стресу упродовж 7 днів до хірургічних втручань призначали пре-

парат «Гамалате В<sub>6</sub>», Іспанія, який містить 75 мг  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК); 37 мг  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -оксимасляної кислоти (ГАБОМ); 75 мг магнію глютамату гідроброміду (безводного) (МГГ); 37 мг вітаміну В<sub>6</sub> (піридоксину гідрохлориду), – по 2 таблетки 2 рази на добу (зранку та ввечері). Прийом цього препарату забезпечує екзогенне надходження ГАМК у нервову систему.

Отримано позитивний висновок комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з приводу застосування даних методів. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стюдента методів варіаційної статистики (за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8). З метою виявлення вірогідності та сили кореляційних зв'язків визначали  $\chi^2$ -коефіцієнт кореляції Пірсона.

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

В результаті тестування 47 хворих групи порівняння за методикою Айзенка у 30 респондентів виявлено помірний рівень нейротизму, в 17 осіб – високий його рівень. Серед пацієнтів із помірним рівнем нейротизму (10,7 $\pm$ 1,4) бала у 18 пацієнтів виявлено прояви психологічного стресу низького рівня (93,8 $\pm$ 6,5) бала за шкалою PSM – 25, а 12 осіб перебували в стресовому стані середнього рівня (121,4 $\pm$ 7,3) бала. Ці хворі вказували під час тестування на напруження психоемоційної сфери – наявність тривожності, неспокою, порушення сну, рідше на соматичні прояви стресу. В усіх пацієнтів групи виявлено симпатикотонію, інтенсивність якої залежала від індивідуально-типологічних особливостей реакції в умовах психологічного стресу. Найвищими були показники індексу Кердо у 7 хворих із високим рівнем нейротизму та з проявами психоемоційного стресу високого рівня - (+) (7,4 $\pm$ 0,6) ум. од. Це були 5 осіб із меланхолічним та 2 особи із холеричним типами темпераменту. Найнижчими були показники тону симпатичної нервової системи у 18 пацієнтів із помірним рівнем нейротизму та проявами психоемоційного стресу низького рівня - (+) (3,9 $\pm$ 0,8) ум. од. Це хворі із змішаним типом темпераменту – сангвініки/меланхоліки та меланхоліки/флегматики. У них відбувалась незначне напруження адаптації серцево-судинної системи – ІФЗ становив (2,81 $\pm$ 0,47) ум. од. В 22 осіб із помірним та високим рівнями



нейротизму (сангвініки/холерики, сангвініки/меланхоліки, типові меланхоліки, типові холерики), які зазнали психологічного стресу середнього рівня, діагностували незадовільну адаптацію серцево-судинної системи – ІФЗ становив  $(3,39 \pm 0,51)$  ум. од. В 7 пацієнтів, які перебували в стані вираженого психоемоційного стресу  $(131,9 \pm 4,5)$  бала за шкалою PSM-25), відбувся зрив адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи – ІФЗ зріс до  $(3,52 \pm 0,58)$  ум. од. При повторному вимірюванні вегетативних показників, після премедикації гідзепамом, якій передувала стреслімітуюча терапія препаратом «Гамалате В<sub>6</sub>», встановлено, що під впливом поєднаної фармакологічної дії цих препаратів у 18 пацієнтів із низьким рівнем психоемоційного стресу відбулась нормалізація функції серцево-судинної системи: індекс Кердо - (+)  $(1,7 \pm 0,5)$  ум. од. ( $p=0,025$  952); ІФЗ –  $(2,34 \pm 0,51)$  ум. од. ( $p=0,502$  698). В цих пацієнтів також не виходив за межі норми рівень тривожності –  $(6,7 \pm 0,8)$  бала та депресії –  $(5,9 \pm 0,8)$  бала за шкалою HADS. Вміст кортизолу в змішаній слині майже не змінювався, порівняно з першим етапом дослідження –  $(0,19 \pm 0,08)$  мкг/дл та  $(0,21 \pm 0,07)$  мкг/дл ( $p=0,851$  916). У 22 пацієнтів із діагностованими проявами психоемоційного стресу середнього рівня (12 осіб із помірним рівнем нейротизму та 10 осіб із високим рівнем нейротизму) після завершення курсу антистресорної терапії статистично значуще ( $p=0,009$  045) знизився показник індекса Кердо та приблизився до норми ( $p=0,267$  274) адаптаційний потенціал серцево-судинної системи. При тестуванні за шкалою HADS ці пацієнти не вказували на психоемоційні порушення – показники тривоги  $(6,8 \pm 0,9)$  бала, депресії –  $(6,3 \pm 0,5)$  бала. У 4 хворих із помірним рівнем нейротизму та в 7 хворих із високим рівнем нейротизму перед початком операцій під час тестування встановили тривожно-депресивні прояви: рівень тривоги –  $(8,4 \pm 0,7)$  бала, рівень депресії –  $(9,2 \pm 0,6)$  бала. Це були особи, в яких на першому етапі спостереження виявлено хронічні ознаки психологічного стресу середнього та високого рівнів за шкалою PSM-25. При оцінці свого психоемоційного стану респонденти вказували на характерні ознаки депресії: «В мене стомлений вигляд, мішки чи кола під очима»; «Мені потрібно більше як пів години, для того щоб заснути»; «В мене часто псується настрій»; «Я відчуваю напруження» та відмічали у своїх відповідях, що ці емоційні пору-

шення були тривалими за перебігом – «часто», «постійно», «не рідко». Підтвердженням стресового стану в цих хворих, зумовленого очікуванням хірургічного втручання, було статистично значуще зростання у змішаній слині кортизолу – із  $(0,37 \pm 0,06)$  мкг/дл до  $(0,59 \pm 0,08)$  мкг/дл ( $p=0,040381$ ). Під час проведення пупілоалгометрії у хворих групи спостереження ми виявили типову залежність больової перцепції від індивідуально-психологічних особливостей людини, його рівня нейротизму. На першому етапі дослідження в пацієнтів із помірним рівнем нейротизму під час «турнікетної» проби відбувалось розширення діаметра зіниць на 29,7 % – із  $(85,40 \pm 3,52)$  ум. од. до  $(110,73 \pm 4,26)$  ( $p_1=0,000025$ ), а в обстежуваних осіб із високим рівнем нейротизму цей показник зростав на 40,3 % – із  $(85,96 \pm 4,18)$  ум. од. до  $(120,59 \pm 4,21)$  ( $p_1=0,000$  013). Під впливом препаратів, які діють на ГАМК-ергічну систему, активізувались антиноцицептивні механізми, що підтверджувалось зменшенням показників реакції зіниці ока на дію больового стимулу. Зміни показників пупілоалгометрії (амплітуди розширення діаметра зіниці ока, тривалість розширення зіниці) були статистично значимі ( $p_2=0,048$  762,  $p_2=0,035$  058) у хворих із помірним рівнем нейротизму, а в пацієнтів із високим рівнем нейротизму спостігалась позитивна тенденція ( $p_2=0,088$  284,  $p_2=0,072$  148) до зміни цих показників. Крім досягнутої корекції вегетативного компоненту больової реакції відбувались також зміни у больовому сприйнятті хворих. Вони оцінювали свої відчуття під час проведення «турнікетної» проби на другому етапі дослідження як легкий біль –  $(3,5 \pm 0,6)$  бала, цей показник суттєво відрізнявся ( $p=0,066$  770) від даних, отриманих на першому етапі дослідження  $(5,4 \pm 0,8)$  бала.

У 50 пацієнтів основної групи помірний рівень нейротизму  $(10,4 \pm 1,5)$  бала виявлено у 32 осіб. До них належали індивідууми із змішаними типами темпераменту. В 18 осіб діагностовано високий рівень нейротизму  $(16,9 \pm 1,8)$  бала, вони були за типами темпераменту типовими холериками (8 респондентів) та меланхоліками (10 респондентів). Під час тестування за шкалою PSM-25 у 19 респондентів із помірним рівнем нейротизму виявлено низький рівень психоемоційного стресу  $(91,8 \pm 4,6)$  бала, у 13 опитуваних – стрес середнього рівня  $(117,5 \pm 5,3)$  бала. У пацієнтів із високим рівнем нейротизму діагностовано у 10

випадках психоемоційний стрес середнього рівня ( $121,6 \pm 4,8$ ) бала. Стресові прояви високого рівня ( $129,7 \pm 6,3$ ) бала встановлено у 8 випадках. На тлі психоемоційного стресу низького рівня, виявленого за шкалою PSM-25, у 19 хворих основної групи відбувалась незначна активізація симпатичної нервової системи, індекс Кердо становив - (+) ( $3,8 \pm 0,5$ ) ум. од., ІФЗ - ( $2,69 \pm 0,48$ ) бала. Після завершення курсу антистресорної терапії в цих хворих досягнуто вагосимпатичний баланс - індекс Кердо дорівнював (+) ( $1,5 \pm 0,3$ ) ум. од., ІФЗ становив ( $2,54 \pm 0,39$ ) бала. Рівень тривожності за шкалою HADS не виходив за межі норми - ( $6,7 \pm 0,5$ ) бала. Вміст кортизолу в слині становив ( $0,18 \pm 0,06$ ) мкг/дл, цей показник не був статистично значуще вищим ( $p=0,829\ 522$ ) ніж при попередньому його дослідженні ( $0,16 \pm 0,07$ ) мкг/дл. У 23 хворих із клінічними проявами психологічного стресу середнього рівня індекс Кердо становив - (+) ( $6,7 \pm 0,8$ ) ум. од., ІФЗ досягав ( $3,40 \pm 0,62$ ) ум. од., що було підтверджено зростання активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи. У 8 пацієнтів із високим рівнем психологічного стресу вегетативний дисбаланс був значущим.

В усіх хворих, в яких на першому етапі спостереження виявлявся психоемоційний стрес середнього рівня, під впливом L-триптофану, даларгіну та премедикації гідазепамом перед початком операцій статистично значуще ( $p=0,000\ 060$ ) знижувався індекс Кердо до (+) ( $2,5 \pm 0,5$ ) ум. од. (слабовиражена симпатикотонія), забезпечувалась задовільна адаптація серцево-судинної системи - ІФЗ ( $2,57 \pm 0,51$ ) ум. од. ( $p=0,306\ 976$ ). У 5 хворих, в яких ми виявили психоемоційний стрес високого рівня, на другому етапі спостереження після проведення стреслімітуючої терапії спостерігалась помірна симпатикотонія - індекс Кердо дорівнював (+) ( $4,0 \pm 0,6$ ) ум. од.,  $p=0,001\ 203$  та зниження ІФЗ до ( $2,64 \pm 0,59$ ) ум. од.,  $p=0,343\ 712$ . У 3 хворих із високим рівнем нейротизму (холериків за темпераментом) діагностовано напруження механізмів адаптації серцево-судинної системи - ІФЗ становив ( $2,81 \pm 0,43$ ) ум. од. У цих осіб хронічний психоемоційний стрес супроводжувався соматовегетативними розладами, на які вони вказували під час тестування: «Я відчуваю напруження», «Я страждаю від фізичного нездужання»; «У мене болить голова, напружені м'язи шиї, болі в спині, спазми в шлунку»; «Мене раптово кидає то в жар, то в холод». Необхідно зазначити, що після ком-

бінованого застосування L-триптофану та даларгіну в цих осіб не було виявлено клінічних ознак депресії за шкалою HADS ( $6,4 \pm 0,5$ ) бала, однак рівень тривожності був вищим від показників норми - ( $8,9 \pm 0,7$ ) бала. Відповідно до цього зростав вміст кортизолу в змішаній слині до ( $0,34 \pm 0,09$ ) мкг/дл,  $p=0,635\ 149$  (на 1 етапі дослідження становив ( $0,28 \pm 0,07$ ) мкг/дл. У 23 хворих, які зазнали психоемоційного стресу середнього рівня, перед початком операційних втручань не було виявлено статистично значущого ( $p=0,842\ 423$ ) збільшення рівня кортизолу в змішаній слині - ( $0,21 \pm 0,08$ ) мкг/дл (на 1 етапі дослідження - ( $0,19 \pm 0,06$ ) мкг/дл. На першому етапі дослідження під час «турнікетної» проби в осіб із помірним рівнем нейротизму виявлено статистично вірогідне ( $p_1=0,000\ 216$ ) розширення зіниці з ( $85,79 \pm 3,91$ ) ум. од. до ( $108,14 \pm 4,12$ ) ум. од., тривалість розширення зіниці ( $52,9 \pm 1,5$ ) с. У пацієнтів із високим рівнем нейротизму на тлі больової стимуляції спостерігався більш виражений мідріаз - амплітуда діаметра зіниці зростала із ( $85,82 \pm 4,15$ ) ум. од. до ( $112,98 \pm 4,23$ ) ум. од. ( $p_1=0,000\ 063$ ), тривалість больової реакції - ( $56,1 \pm 1,7$ ) с. Пацієнти оцінювали під час проби свої відчуття як помірний біль - ( $5,2 \pm 0,7$ ) бала за шкалою NRS. На другому етапі дослідження встановлено, що у хворих із помірним рівнем нейротизму основні показники пупілоалгометрії (амплітуда діаметра зіниці, тривалість розширення зіниці) порівняно із попередніми даними знизились до статистично вірогідних значень ( $p_2=0,045\ 792$  та  $p_2=0,001\ 795$  відповідно). У хворих із високим рівнем нейротизму під впливом антистресорної терапії статистично значуще ( $p_2=0,022\ 259$ ), порівняно з результатами, отриманими на першому етапі дослідження, зменшувалась тривалість больової реакції зіниці й при цьому спостерігалась позитивна тенденція ( $p_2=0,057\ 262$ ) до зниження амплітуди діаметра зіниці. Пацієнти під час «турнікетної» проби оцінювали свої відчуття за шкалою NRS як легкий біль - ( $3,4 \pm 0,5$ ) бала ( $p=0,044\ 168$ ).

Оцінюючи ефективність антистресорної терапії у хворих основної групи у порівняльному аспекті можна констатувати, що фармакологічні засоби, які містять L-триптофан й синтетичний аналог лей-енкефалінів, інтенсивніше впливають на психоемоційні та вегетативні реакції людей в умовах хронічного стресу, порівняно з медикаментозними препаратами, які діють лише на ГАМК-ергічну систему (табл.).

**Таблиця.** Ефективність медикаментозного антистресорного захисту хворих із підвищеним рівнем нейротизму в основній групі та у групі порівняння

Ефективність застосованої медикаментозної схеми антистресорного захисту	Помірний рівень нейротизму		Високий рівень нейротизму	
	група порівняння (n=30)	основна група (n=32)	група порівняння (n=17)	основна група (n=18)
Досягнуто ефект при застосуванні антистресорної медикаментозної терапії (кількість випадків, %)	26 86,7 %	32 100 %	10 58,8 %	15 83,3 %
Недостатній ефект застосованої медикаментозної антистресорної терапії (кількість випадків, %)	4 13,3 %	0 %	7 41,2 %	3 16,7 %
Критерій Пірсона (p)	$\chi^2 - 4,561$ (p=0,033)		$\chi^2 - 2,574$ (p=0,109)	

**Висновки.** У стоматологічних хворих перед операційними втручаннями виявляються прояви психологічного стресу різного ступеня вираження, що залежить від їх рівня нейротизму. В осіб із підвищеним рівнем нейротизму на тлі хронічного психоемоційного стресу виникає функціональний дисбаланс вегетативної нервової системи із зростанням активності її симпатичного відділу. При застосуванні для антистресорного захисту

фармакологічних препаратів, які впливають на ГАМК-ергічну систему, вдається досягти очікуваного лікувального ефекту в більшості хворих із помірним рівнем нейротизму та у 58,8 % випадків в осіб із високим рівнем нейротизму. При поєднаному застосуванні L-триптофану та даларгіну досягається антистресорний захист у 100 % хворих із помірним та у 83,3 % із високим рівнями нейротизму.

©О. Я. Мокрик

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## Оценка эффективности антистрессорной защиты хирургических стоматологических больных с разным уровнем нейротизма

**Резюме.** Хирургические вмешательства в челюстно-лицевой области сопровождаются появлением стрессорных реакций. Их выраженность в значительной степени зависит от индивидуально-типологических особенностей каждого больного. Важным условием успешного проведения хирургических вмешательств является обеспечение полноценной антистрессорной защиты больных, что реализуется путем активизации естественных стресслимитирующих систем организма (ГАМК-эргической, серотонинэргической и опиатной систем).

**Цель исследования** – дать объективную оценку эффективности использованных медикаментозных схем антистрессорной защиты хирургических стоматологических больных с различным уровнем нейротизма.

**Материалы и методы.** Клинические наблюдения и лабораторные исследования были проведены в 97 амбулаторных хирургических стоматологических больных, на этапе их подготовки к плановым операционным вмешательствам. Типы темперамента и уровень нейротизма у пациентов исследовали путем тестирования по методике Г. Айзенка. Проявления психологического стресса (эмоциональные, соматические, поведенческие), которые возникали у пациентов перед операционными вмешательствами, проявляли по шкале PSM-25. Уровень тревоги и депрессивные расстройства у больных перед проведением операционных вмешательств определяли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Для оценки состояния вегетативной нервной системы у больных перед началом антистрессорной терапии и после ее завершения определяли индекс Кердо, адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы в условиях стресса определяли по индексу функциональных изменений (ИФЗ) и методике Р. М. Баевского. Реактивность вегетативной нервной системы в ответ на действие болевого фактора оценивали с помощью пупилоалгометрии. Уровень кортизола в сме-

панной слюне определяли перед началом антистрессорной терапии и после ее завершения. Этот биохимический маркер исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента методов вариационной статистики (с помощью компьютерной программы Statistica 8). С целью выявления достоверности и силы корреляционных связей определяли  $\chi^2$ -коэффициент корреляции Пирсона.

**Результаты исследований и их обсуждение.** У пациентов с умеренными и высокими уровнями нейротизма по шкале PSM-25 диагностированы проявления психологического стресса разной степени выраженности. В группе сравнения у больных с умеренным уровнем нейротизма (30 человек), при применении «Гамалате В<sub>6</sub>», перед началом операционных вмешательств достигался необходимый клинический эффект (низкая тревожность, сбалансированность компонентов вегетативной нервной системы, удовлетворительная адаптация к стрессу сердечно-сосудистой системы и незначительный рост ( $p > 0,05$ ) кортизола в слюне) удалось в 86,7 % случаев, а при высоком уровне нейротизма – в 58,8 % случаев. В основной клинической группе после применения курса терапии L-триптофаном и даларгином у больных с умеренным уровнем нейротизма (32 человека) перед началом операционных вмешательств достигнуто необходимого уровня антистрессорной защиты в 100 % случаев,  $\chi^2 - 4,561$  ( $p = 0,033$ ), а среди больных с высоким уровнем нейротизма (18 человек) – в 83,3 % случаев,  $\chi^2 - 2,574$  ( $p = 0,109$ ). В этих больных на фоне активизации стресслимитирующих систем (серотонинэргической и опиоидной) также статистически достоверно возросла резистентность к действию ноцицептивного фактора, что подтверждалось результатами пупилоалгометрии.

**Выводы.** В стоматологических больных перед операционными вмешательствами возникает психологический стресс разной степени выраженности, что зависит от их уровня нейротизма. У лиц с повышенным уровнем нейротизма на фоне хронического психоэмоционального стресса возникает функциональный дисбаланс вегетативной нервной системы с ростом активности ее симпатического отдела. При применении для антистрессорной защиты фармакологических препаратов, которые влияют на ГАМК-эргическую систему, удается достичь ожидаемого лечебного эффекта у большинства больных с умеренным уровнем нейротизма и в 58,8 % случаев у лиц с высоким уровнем нейротизма. При одновременном применении L-триптофана и даларгина достигается антистрессорная защита у 100 % больных с умеренным и в 83,3 % с высоким уровнем нейротизма.

**Ключевые слова:** нейротизм; психоэмоциональный стресс; адаптационная реакция; болевая чувствительность; пупилоалгометрия; ГАМК; L-триптофан; даларгин.

©О. Ya. Mokryk

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

## Assessment of efficiency of antistressor protection of surgical dental patients with different level of neuroticism

**Summary.** Surgery in the maxillofacial area is accompanied by the appearance of stress reactions. The severity of stress reactions depends largely on the individual-typological features of each patient. An important condition for successful surgical intervention is the providing of adequate antistressor protection of patients, which is realized through the activation of natural stress-limiting systems of the body (GABA-ergic, serotonergic and opiate systems).

**The aim of the study** – to give an objective assessment of the effectiveness of drug regimens of antistressor protection of surgical dental patients with different levels of neuroticism.

**Materials and Methods.** Clinical observations and laboratory studies were performed in 97 outpatient surgical dental patients. The types of temperament and the level of neuroticism in patients were detected by their testing according to the method of G. Eysenck. The manifestations of psychological stress (emotional, somatic, behavioral) that occurred in patients during the last week prior to surgery were detected according to the PSM-25 (Lemyr – Tessier – Fillion) scale. The level of anxiety and depressive manifestations in patients before surgery were determined by using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The assessment of the state of the autonomic nervous system in patients before the start of antistressor therapy and after its completion was determined by the Kerdo index, the adaptive potential of the cardiovascular system under stress conditions was determined by the functional capacity index (FCI) according to the method of Baevsky R.M. The reactivity of the autonomic nervous system in response to the action of a painful factor was evaluated by means of pupilloalgotomy on the background of a "turnstile" test by our method. Cortisol levels in mixed saliva were determined before and after antistressor therapy. This biochemical marker was examined by enzyme-linked immunosorbent assay.



Depending on the medication antistressor regimens used, patients were divided into two clinical groups. For premedication of patients of both clinical groups, gidazepam was used – sublingually 0.05 g, an hour before surgery. In the main group (50 patients) at the stage of preparation for routine surgery, for 7 days, was prescribed L-tryptophan and endonasal solution of dalargin for sympathicotonia in patients. In the comparison group (47 patients) for the treatment of psycho-emotional stress within 7 days before surgery was prescribed the drug "Gamalate B6" (Spain), which contains  $\gamma$ -aminobutyric acid – 75 mg;  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxybutyric acid – 37 mg; magnesium glutamate hydrobromide (anhydrous) – 75 mg; of vitamin B6 – 37 mg, 2 tablets 2 times a day (morning and evening).

Statistical analysis of the results of the study was performed by using the Student's t-test of the methods of variational statistics (using the computer program "Statistica 8"). To determine the probability and strength of correlation relationships, we determined the Pearson correlation coefficient  $\chi^2$ .

**Results and Discussion.** Patients with moderate and high levels of neuroticism on the PSM-25 scale have been diagnosed with psychological stress of varying degrees of severity. In the group of comparison in patients with moderate level of neuroticism (30 people) during applying the "Gamalate B6" of antistressor therapy to achieve before the start of surgery the necessary clinical effect: low anxiety, balance of components of the autonomic nervous system, satisfactory adaptation to the stress of the cardiovascular system and slight increase ( $p > 0.05$ ) of cortisol in saliva, 86.7 % were successful, and at high neuroticism level – in 58.8 %. In the main clinical group, after the course of therapy with L-tryptophan and dalargin in patients with moderate neuroticism level (32 people), before the start of surgery, the necessary level of antistress protection was achieved in 100 % of cases,  $\chi^2 - 4.561$  ( $p = 0.033$ ), and among patients with high levels of neuroticism (18 people) – in 83.3 % of cases,  $\chi^2 - 2.574$  ( $p = 0.109$ ).

In these patients, on the background of the activation of stress-limiting systems (serotonergic and opiate), the resistance to nociceptive factor was also statistically significantly increased, which was confirmed by the results of pupilloalgotometry.

**Conclusions.** In dental patients before surgery, manifestations of psychological stress of varying degrees of severity, depending on their level of neuroticism are present. In people with high levels of neuroticism on the background of chronic psycho-emotional stress there is a functional imbalance of the autonomic nervous system with increasing activity of its sympathetic department. When used for anti-stress protection, pharmacological drugs that affect the GABA-ergic system, it is possible to achieve the expected therapeutic effect in the majority of patients with moderate neuroticism and in 58.8 % of cases in persons with high neuroticism. When combined with L-tryptophan and dalargin, antistressor protection is achieved in 100 % of patients with moderate and 83.3 % with high levels of neuroticism.

**Key words:** neuroticism; psycho-emotional stress; adaptive reaction; pain sensitivity; pupillo-algotometry; GABA; L – tryptophan; dalargin.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Liao F. L. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction / F. L. Liao, S. H. Kok, J. J. Lee [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2008. – No. 105 (1). – P. 16–26.
2. Sirin Y. Assessment of dental fear and anxiety levels in eating disorder patients undergoing minor oral surgery / Y. Sirin, B. Yucel, D. Firat [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2011. – No. 69 (8). – P. 2078–2085.
3. Pani Sh. Ch. Assessment of the impact of stress and anxiety on pain perception in patients undergoing surgery for placement of their first dental implant / Sh. Ch. Pani, B. AlGarni, L. M. AlZain [et al.] // OHDM. – 2014. – No. 13 (2). – P. 464–448.
4. Mufti N. Stress and anxiety in patients undergoing dental extraction / N. Mufti, S. Mufti, Kh. Mufti // International Journal Oral Care Res. – 2017. – No. 5 (1). – P. 75–77.
5. Gadve V. R. Evaluation of anxiety, pain, and hemodynamic changes during surgical removal of lower third molar under local anesthesia / V. R. Gadve, R. Sheno, V. Vats [et al.] // Ann. Maxillofac. Surg. – 2018. – No. 8. – P. 247–253.
6. Sharma A. Cardiovascular changes due to dental anxiety during local anesthesia injection for extraction / A. Sharma, R. Pant, S. Priyadarshi [et al.] // J. Maxillofac. Oral Surg. – 2019. – No. 18 (1). – P. 80–77.
7. Tarazona-Álvarez P. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars / P. Tarazona-Álvarez, H. Pellicer-Chover, B. Tarazona-Álvarez [et al.] // J. Clin. Exp. Dent. – 2019. – No. 11 (1). – P. 27–32.
8. Pêgo JM. Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders / J. M. Pêgo, J. C. Sousa, O. F. Almeida [et al.] // Curr Top Behav Neurosci. – 2010. – No. 2. – P. 97–117.
9. Astramskaitė I. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review / I. Astramskaitė, L. Poškevičius, G. Juodžbalys // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2016. – No. 45 (12). – P. 1630–1643.
10. Lyu J. Evaluation of stress and well-being of oral and maxillofacial surgery residents / J. Lyu, B. Voegelé, R. Nadeau [et al.] // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2017. – No. 46 (1). – P. 370–371.
11. Jeronimus B.F. Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the

- adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443 313 participants / B. F. Jeronimus, R. Kotov, H. Riese [et al.] // *Psychol. Med.* – 2016. – No. 46 (14). – P. 2883–2906.
12. Vassenda O. Dental anxiety in relation to neuroticism and pain sensitivity. A twin study / O. Vassenda, E. Røysamba, Ch. S. Nielsen // *Journal of Anxiety Disorders.* – 2011. – No. 25. – P. 302–308.
13. Relationship of neuroticism and laboratory pain in healthy children: does anxiety sensitivity play a role? / L. A. Payne, L. C. Seidman, K. C. Lung [et al.] // *Pain.* – 2013. – No. 154 (1). – P. 103–109.
14. Banozic A. Neuroticism and pain catastrophizing aggravate response to pain in healthy adults: an experimental study / A. Banozic, A. Miljkovic, M. Bras [et al.] // *Korean J. Pain.* – 2018. – № 1. – P. 16–26.
15. Uliaszek A. A. the role of neuroticism and extraversion in the stress-anxiety and stress-depression relationships / A. A. Uliaszek, E. R. Zinbarg, S. Mineka [et al.] // *Anxiety Stress Coping.* – 2010. – No. 23 (4). – P. 363–381.
16. Jylhä P. Relationships of neuroticism and extraversion with axis I and II comorbidity among patients with DSM-IV major depressive disorder / P. Jylhä, T. Melartin, E. Isometsä // *J. Affect. Disord.* – 2009. – No. 114 (1-3). – P. 110–121.
17. Сюсюка В. Г. Оценка взаимосвязи личностной и ситуативной тревожности с типом темперамента у беременных / В. Г. Сюсюка // *Health of woman.* – 2017. – № (119). – P. 69–72.
18. Психозоматическое состояние больных в предоперационном периоде, как критерий эффективности премедикации / С. С. Хайкин, И. Г. Бобринская, В. М. Ялтонский, В. А. Шильников // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2007. – № 1. – С. 15–18.
19. Маркин С. М. Вегетативная дисрегуляция кровообращения у больных в предоперационном периоде / С. М. Маркин // *Патфизиология.* – 2010. – С. 115.
20. Современные подходы к седации в стоматологии / А. С. Гончаров, С. Г. Новикова, С. А. Рабинович [и др.] // *Российская стоматология.* – 2014. – № 7(3). – С. 15–18.
21. Гвак Г. В. Стресс-лимитирующие системы в оптимизации и улучшении качества общего обезбоживания у детей / Г. В. Гвак, В. Г. Еременко // *Сибирский медицинский журнал.* – 2012. – № 6. – С. 90–93.
22. Безруков С. Г. Результаты коррекции патологических психосоматических состояний у хирургических стоматологических больных / С. Г. Безруков, А. А. Джерелей // *Современная стоматология.* – 2005. – № 4. – С. 111–115.
23. Забродин О. Н. К норадренергическому компоненту механизмов стресс-лимитирующего и заживляющего эффектов даларгина / О. Н. Забродин // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – № 4. – С. 61–66.
24. Айзенк Г. Структура личности / Г. Айзенк. – Издательство: КСП+, Ювента, 1999–464 с.
25. Куприянов Р. В. Психодиагностика стресса: практикум / Р. В. Куприянов, Ю. М. Кузьмина. – 2012. – 212 с.
26. Zigmond A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1983. – No/ 67. – P. 361–370.
27. Рекова Л. П. Индекс Кердо как характеристика реакции на стрессовую ситуацию у хирургических стоматологических больных / Л. П. Рекова, А. А. Дмитриева // *Вопросы эксперим. и клинич. стоматол.* – 2004. – № 8. – С. 133–134.
28. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенова // *Медицина*, 1997. – 236 с.
29. Consequence of chronic stress on cardiovascular and ventilatory responses activated by both chemoreflex and baroreflex in rats / M. Firmino, L. Bärge Kuntze, D. Campos Lagatta [et al.] // *Journal of Experimental Biology.* – 2019. – No. 222(Pt 20). – jeb.204883.
30. Мокрик О. Я. Розробка експрес-методу діагностики больової реакції людини / О. Я. Мокрик, В. О. Заплатинський // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2014. – № 2 (108). – С. 13–17.
31. Umeanuka OT. Evaluation of cortisol concentrations in saliva as a measure of stress in patients having routine dental extractions / O. T. Umeanuka, B. D. Saheeb, C. C. Uguru [et al.] // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – No. 53. – P. 557–560.
32. Васянина А. А. Определение показаний к применению гидазепама и лоразепама у детей перед лечением зубов на основании методики Люшера / Е. Г. Киселева, А. А. Васянина, Л. В. Жукова // *Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета им акад ИП Павлова.* – 2006. – Т. XIII, № 1. – С. 57–61.
33. Кулигіна В. М. Ефективність комбінованої місцевої анестезії у пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, поєднаними з цукровим діабетом / В. М. Кулигіна, Б. Ю. Комнацький // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* – 2014. – № 3. – С. 51–58.
34. Кушта А. О. Обґрунтування премедикації у стоматологічній практиці залежно від рівня тривожності на основі експериментального дослідження / А. О. Кушта, Н. І. Волощук, С. М. Шувалов // *Новини стоматології.* – 2016. – № 4 (89). – С. 80–84.
35. Palego L. Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans / L. Palego, L. Betti, A. Rossi [et al.] // *Journal of Amino Acids.* – 2016. – P. 1–13.
36. 5-HT modulation of pain perception in humans / S. L. Martin, A. Power, Y. Boyle [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2017. – No. 234 (19). – P. 2929–2939.
37. Бохан Н. А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения / Н. А. Бохан, С. А. Иванова, Л. А. Левчук. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2013. – 102 с.
38. Kiank C. Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: Implications on immunosuppression in mice and humans / C. Kiank, J.-P. Zeden, S. Drude [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – No. 5 (7). – Article ID e11825.
39. Trisha A. J. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain Axis/ A. J. Trisha, C. D. J. Nguyen, K. E. Polglaze [et al.] // *Nutrients.* – 2016. – No. 8 (1). – P. 56.
40. Антистрессовые эффекты L-триптофана и его метаболические корреляты, как предикторы неврологических заболеваний / В. Н. Савченко, А. С. Кратенко, Е. Я. Николенко [и др.] // *Український*

журнал медицини, біології та спорту. – 2016. – № 2. – С. 172–175.

41. Глазунова И. Б. Влияние даларгина на эффективность терапии атопического дерматита / И. Б. Глазунова, Л. В. Силина, И. И. Бобынцев // Курский научно-практический вестник «Человек и его

здоровье», 2008. – № 3. – С. 22–26.

42. Донцов А. В. Даларгин в коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных с метаболическим синдромом / А. В. Донцов // Фармация. – 2013. – № 6. – С. 44–46.

## REFERENCES

- Liau, F.L., Kok, S.H., Lee, J.J., Kuo, R.C., Hwang, C.R., & Yang, P.J. (2008). Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 105 (1), 16-26.
- Sirin, Y., Yucel, B., Firat, D., & Husseinova-Sen, S. (2011). Assessment of dental fear and anxiety levels in eating disorder patients undergoing minor oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 69 (8), 2078-2085.
- Pani, Sh.Ch., Al Garni, B., AlZain L.M., & AlQahtani, N.S. (2014). Assessment of the impact of stress and anxiety on pain perception in patients undergoing surgery for placement of their first dental implant. *OHDM*, 13 (2), 464-468.
- Mufti, N., Mufti, S., & Mufti, Kh. (2017). Stress and anxiety in patients undergoing dental extraction. *International Journal Oral Care Res.*, 5 (1), 75-77.
- Gadve, V.R., Shenoi, R., Vats V., & Shrivastava A. (2018). Evaluation of anxiety, pain, and hemodynamic changes during surgical removal of lower third molar under local anesthesia. *Ann. Maxillofac. Surg.*, 8, 247-253.
- Sharma, A., Pant, R., Priyadarshi, S., Agarwal, N., Tripathi, S., & Chaudhary, M. (2019). Cardiovascular changes due to dental anxiety during local anesthesia injection for extraction. *J. Maxillofac. Oral Surg.*, 18 (1), 80-87.
- Tarazona-Álvarez, P., Pellicer-Chover, H., Tarazona-Álvarez, B., Peñarrocha-Oltra, D., & Peñarrocha-Diogo, M. (2019). Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. *J. Clin. Exp. Dent.*, 11 (1), e27-e32.
- Pêgo, J.M., Sousa, J.C., Almeida, O.F., & Sousa, N. (2010). Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. *Curr. Top Behav. Neurosci.*, 2, 97-117.
- Astramskaitė, I., Poškevičius, L., & Juodžbalys, G. (2016). Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 45 (12), 1630-1643.
- Lyu, J., Voegelé, B., Nadeau, R., Born, D., & Tu, H. (2017). Evaluation of stress and well-being of oral and maxillofacial surgery residents. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46 (1), 370-371.
- Jeronimus, B.F., Kotov, R., Riese, H., & Ormel, J. (2016). Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443-313 participants. *Psychol. Med.*, 46 (14), 2883-2906.
- Vassenda, O., Røysamba, E., & Nielsen, Ch.S. (2011). Dental anxiety in relation to neuroticism and pain sensitivity. A twin study. *Journal of Anxiety Disorders*, 25, 302-308.
- Payne, L.A., Seidman, L.C., & Lung, K.C. (2013).

Relationship of neuroticism and laboratory pain in healthy children: does anxiety sensitivity play a role? *Pain*, 154 (1), 103-109.

14. Banozic, A., Miljkovic, A., & Bras, M. (2018). Neuroticism and pain catastrophizing aggravate response to pain in healthy adults: an experimental study. *Korean J. Pain*, 31 (1), 16-26.

15. Amanda, A., Uliaszek, R.E., Zinbarg, S.M., Michelle, G.C., Jonathan, M.S., James, W.G., Raphael, R., Allison, W., & Constance, H. (2010). The role of neuroticism and extraversion in the stress-anxiety and stress-depression relationships. *Anxiety Stress Coping*, 23 (4), 363-381.

16. Jylhä, P., Melartin, T., & Isometsä, E. (2009). Relationships of neuroticism and extraversion with axis I and II comorbidity among patients with DSM-IV major depressive disorder. *J. Affect. Disord*, 114 (1-3), 110-121.

17. Syusyuka, V.G. (2017). Otsenka vzaimosvyazi lichnostnoy i situativnoy trevozhnosti s tipom temperamenta u beremennykh [Assessing the relationship of personal and situational anxiety with the type of temperament in pregnant women]. *Health of Woman*, 3 (119), 69-72 [in Russian].

18. Khaykin, S.S., Bobrinskaya, I.G., Yaltonskiy, V.M., & Shilnikov, V.A. (2007). Psikhoeemotsionalnoye sostoyaniye bolnykh v predoperatsionnom periode, kak kriteriy effektivnosti premeditsii [Psycho-emotional state of patients in the preoperative period, as a criterion for the effectiveness of premedication]. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik – Trans-Baikal Medical Bulletin*, 1, 15-18 [in Russian].

19. Markin, S.M., Maystrenko, H.A., Korovin, A.Ye. & Svyatov, D.I. (2010). Variabelnost ritma serdtsa v diagnostike stressornoy ustoychivosti bolnykh v predoperatsionnom periode [Heart rate variability in the diagnosis of stress tolerance of patients in the preoperative period]. *Klinicheskaya patofiziologiya – Clinical Pathophysiology*, 1-2, 45-48 [in Russian].

20. Goncharov, A.S., Novikova, S.G., Rabinovich, S.A., Novikov, D.V., & Goncharova, N.A. (2014). Sovremennyye podkhody k sedatsii v stomatologii [Modern approaches to sedation in dentistry]. *Rossiyskaya stomatologiya – Russian Dentistry*, 3, 15-18 [in Russian].

21. Gvak, G.V., & Yeremenko, V.G. (2012). Stress-limitiruyushchiye sistemy v optimizatsii i uluchshenii kachestva obshchego obezbolivaniya u detey [Stress-limiting systems in optimizing and improving the quality of general anesthesia in children]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*, 6, 90-93 [in Russian].

22. Bezrukov, S.G., & Dzhereley, A.A. (2005). Rezultaty korrektsii patologicheskikh psichosomaticheskikh sostoyaniy u khirurgicheskikh stomatologicheskikh bolnykh [The results of the correction of pathological



- psychosomatic conditions in surgical dental patients]. *Sovremennaya stomatologiya – Modern Dentistry*, 4, 111-115 [in Russian].
23. Zabrodin, O.N. (2016). K noradrenergicheskomu komponentu mekhanizmov stress-limitiruyushchego i zazhivlyayushchego effektov dalargina [To the noradrenergic component of the mechanisms of stress-limiting and healing effects of dalargin]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii – Clinical Pharmacology and Drug Therapy Reviews*, 14 (4), 61-66 [in Russian].
24. Ayzenk, G.Yu. (1999). *Struktura lichnosti [Personality structure]*. Saint-Petersburg: Yuventa [in Russian].
25. Kupriyanov, R.V., & Kuzmina, Yu.M. (2012). *Psikhodiagnostika stressa [Psychodiagnosis of stress: workshop]*. Kazan: KNITU [in Russian].
26. Zigmond, A.S., & Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 67, 361-370.
27. Rekova, L.P., & Dmitriyeva, A.A. (2004). Indeks Kerdo kak kharakteristika reaktsii na stressovuyu situatsiyu u khirurgicheskikh stomatologicheskikh bolnykh [Kerdo index as a response to stress in surgical dental patients]. *Voprosy Eksperimentalnoy i Klinicheskoy Stomatologii – Questions of Experimental and Clinical Dentistry: Sbornik nauchnykh trudov – Collection of Scientific Papers*. Kharkiv: KhSMU [in Russian].
28. Bayevskiy, R.M. & Bersenova, A.P. (1997). *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i riska razvitiya zabolevaniy [Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
29. Firmino, M., Kuntze, L.B., Lagatta, D.C., Martins Dias, D.P., & Moraes Resstel L.B. (2019). Consequence of chronic stress on cardiovascular and ventilatory responses activated by both chemoreflex and baroreflex in rats. *Journal of Experimental Biology*, 222 (Pt 20), 204883.
30. Mokryk, O.Ya., & Zaplatynskiy, V.O. (2014). Rozrobka ekspres-metodu diahnozyky bolovoi reaktsii liudyny [Development of express method of diagnostics of pain response of a person]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 2 (108), 13-17 [in Ukrainian].
31. Umeanuka, O.T., Saheeb, B.D., Uguru, C.C. & Chukwuneke, F.N. (2015). Evaluation of cortisol concentrations in saliva as a measure of stress in patients having routine dental extractions. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg*, 53, 557-560.
32. Vasianina, A.A., Kiseleva, Ye.G., Vasyanina, A.A., & Zhukova, L.V. (2006). Opreddeniye pokazaniy k primeneniyu gidazepam i lorazepam u detey pered lecheniyem zubov na osnovanii metodiki Lyushera [Determination of indications for the use of gidazepam and lorazepam in children before dental treatment based on the Lusher method]. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo meditsinskogo universiteta im akad. I.P. Pavlova – Scientific notes of the St. Petersburg Medical University named after acad. I.P. Pavlov*, 13 (1), 57-61[in Russian].
33. Kulyhina, V.M., & Komnatskiy, B.Yu. (2014). Efektivnist kombinovanoi mistsevoi anestezii u patsientiv iz stomatolohichnykh zakhvoriuvanniy, poiednanykh z tsukrovym diabetom [Efficacy of combined local anesthesia in patients with dental disease combined with diabetes]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob – Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*, 3, 51-58 [in Ukrainian].
34. Kushta, A.O., Voloshchuk, N.I., & Shuvalov, S.M. (2016). Obhruntuvannya premedykatsii u stomatolohichnii praktytsi zalezhno vid rivnia tryvozhnosti na osnovi eksperymentalnoho doslidzhennia [Substantiation of premedication in dental practice depending on the level of anxiety based on experimental research]. *Novyny stomatolohii – Dentistry News*, 4 (89), 80-84 [in Ukrainian].
35. Palego, L., Betti, L., Rossi, A., & Giannaccini, G. (2016). Tryptophan biochemistry: Structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. *Journal of Amino Acids*. Article ID 8952520, 13.
36. Bokhan, N.A, Ivanova, S.A, & Levchuk, L.A. (2013). *Serotoninovaya sistema v modulyatsii depressivnogo i addiktivnogo povedeniya [Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior]*. Tomsk, Izd-vo "Ivan Fedorov" [in Russian].
37. Kiank, C., Zeden, J.-P., Drude, S., Domanska, G., Fusch, G., Otten, W., & Schuett, C. (2010). Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: Implications on immunosuppression in mice and humans. *PLoS ONE*, 5(7). Article ID e11825.
38. Trisha, A.J., Jason, C.D., Nguyen, K. E., & Polglaze, P.P. (2016). Bertrand. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8 (1), 56.
39. Savchenko, V.N., Kratenko, A.S., Nikolenko, Ye.Ya., Sokruto, O. V., Vovk, K.V., Letik, I.V., & Kvitchataya, A.I. (2016). Antistressovyye efekty L – triptofana i yego metabolicheskoye korrelyaty, kak prediktory nevrologicheskikh zabolevaniy [Antistress effects of L-tryptophan and its metabolic correlates as predictors of neurological diseases]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 2, 172-175 [in Ukrainian].
40. Martin, S.L., Power, A., Boyle, Y., Anderson, I.M., Silverdale, M.A., & Jones, A.K.P. (2017). 5-HT modulation of pain perception in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 234 (19), 2929-2939.
41. Glazunova, I.B., Bobshtsn, I.I., & Splina, L.V. (2008). Vliyaniye dalargina na effektivnost terapii atopicheskogo dermatita [The effect of dalargin on the effectiveness of treatment of atopic dermatitis]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorovye" – Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his health"*, 3, 22-26 [in Russian].
42. Dontsov, A.V. (2013). Dalargin v korrektsii trevozno-depressivnykh rasstroystv u bolnykh s metabolicheskim sindromom [Dalargin in the correction of anxiety-depressive disorders in patients with metabolic syndrome]. *Farmatsiya – Pharmacy*, 6, 44-46 [in Russian].